

Année 1921

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Pierre RYCKEWAERT

Né le 28 Août 1891, Steenvoorde

TRAITEMENT

du Rhumatisme blennorragique

par les

Injectons intra-veineuses

de Sérum antigonococcique

(Sérum de M. Maurice Nicolle)

Président : M. CHAUFFARD, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LITTÉRAIRE ET MÉDICALE

LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1921

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER

ASSESEUR : M. POUCHET

PROFESSEURS

MM.

Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale.....	CUNEO.
Physiologie.....	Ch. RICHET.
Physique médicale.....	André BROCA.
Chimie organique et Chimie générale.....	DESGREZ.
Bactériologie.....	BEZANCON.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et Thérapeutique générales.....	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale.....	RENON.
Pathologie chirurgicale.....	LECENE.
Anatomie pathologique.....	LETULLE.
Histologie.....	PRENANT.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	DUVAL.
Pharmacologie et matière médicale.....	POUCHET.
Thérapeutique.....	CARNOT.
Hygiène.....	BERNARD.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée.....	ROGER.
Clinique médicale	ACHARD.
	WIDAL.
	GILBERT.
	CHAUFFARD.
	MARFAN.
	NOBECOURT.
	DUPRE.
	JEANSELME.
	P. MARIE.
	TEISSIER.
	DELBET.
	GOSSET.
	LEJARS.
	HARTMANN.
	DE LAPERSONNE.
	LEGUEU.
	BAR.
	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	J. E. FAURE.
	Aug. BROCA.
	VAQUEZ.
	SEBILEAU.

Agrégés en exercice

MM.

ABRAMI.	DUVOIR.	LANGLOIS.	PHILIBERT.
ALGLAVE.	FIESSINGER.	LARDENNOIS.	RATHERY.
BASSET.	GARNIER.	LEMIERRE.	REITTERER.
BAUDOUIN.	GOUGEROT.	LEQUEUX.	RIBIERRE.
BLANCHETIÈRE.	GREGOIRE.	LEREBoullet.	RICHAUD.
BRANCA.	GUILLEMINOT.	LERI.	ROUS-Y.
CAMUS.	GUENIOT.	Le LORIER.	ROUVIERE.
CHIRAY.	GUILLAIN.	LEVY-SELAL.	SCHWARTZ, A.
CHAMPY.	HEITZ-BOYER.	MATHIEU.	TANON.
CHEVASSU.	JOYEUX.	METZGER.	TERRIEN.
CLERC.	LABBE HENRI.	MOCQUOT.	TIFFENEAU.
DESMAREST.	LAIGNEL-LAVAS-	MULON.	VILLARET.
DEBRE.	TINE.	OKINCZYC.	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A
LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A
LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE ANTOINE
MORT POUR LA FRANCE

A MON PÈRE
LE DOCTEUR EUGÈNE RYCKEWAERT

En affectueux hommage.

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL RAVAUT

MÉDECIN DE L'HOPITAL BROCA

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

*Il nous est un agréable devoir, au
début de cette étude, d'exprimer toute
notre reconnaissance à Monsieur le
Docteur Ravaut qui ne nous a jamais
ménagé sa bienveillance et qui a bien
voulu nous inspirer le sujet de cette
thèse, préparée dans son service.*

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHAUFFARD

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MONSIEUR LE DOCTEUR MAURICE NICOLLE

PROFESSEUR A L'INSTITUT PASTEUR
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MESSIEURS LES DOCTEURS DEBAINS ET TRUCHE
DE L'INSTITUT PASTEUR

A MES PARENTS, A MES AMIS

INTRODUCTION ET HISTORIQUE

Parmi les complications de l'infection blennorragique, l'arthrite constitue l'accident sinon le plus fréquent, du moins le plus anciennement connu. Il reste par l'ankylose incurable qu'il amène, par l'atrophie musculaire à laquelle il aboutit, l'accident qui mérite le plus d'attention du médecin, de même qu'il a été dès la fin du siècle dernier celui qui a attiré le plus l'attention des biologistes et des bactériologues.

Après avoir été traité par l'immobilisation, l'air chaud, les bains sulfureux, les topiques et les révulsifs de toute nature, l'arthrite gonococcique a bénéficié de progrès accomplis par la thérapeutique. Si quelques-uns sont restés fidèles à une thérapeutique locale, tels Fournier et Guyon, pronant l'application sur l'articulation atteinte de vésicatoires volants, tel Albert Robin qui introduisait dans la jointure des solutions colloïdales d'or, de platine ou d'argent; tels encore Debove et Falgeyrolle (Thèse Paris, 1913) recommandant l'usage du radium — nombreux sont ceux qui ont cherché dans l'établissement de vaccins ou de sérums, des agents thérapeutiques d'une efficacité plus certaine et plus rapide, parce que spécifique.

Historique

Il semble que ce soit Rogers qui le premier eut l'idée d'essayer en 1906, un sérum antigonococcique. Ce sérum provenait de lapins qui avaient été immunisés par des injections intra-péritonéales de cultures de gonocoques, sur bouillon peptoné de bœuf, additionné de liquide ascitique. Au bout de 6 jours l'animal était regardé comme suffisamment immunisé et on le saignait à la veine d'une des oreilles. (Stephen Chauvet. Œuvre médicale et Monde médical 1919).

Cette méthode de traitement, qui d'après l'avis de l'auteur lui-même, était loin d'être proposée comme infaillible ne fut transportée dans la pratique, malgré les expériences tentées dans la suite sur l'animal par Vannod, Bruck, Swinburne, Bruckner et Christeanu, l'emploi du sérum antigonococcique ne fut pas généralisé.

En 1909, les docteurs Pissavy et Stephen Chauvet eurent l'idée, en s'appuyant sur les analogies étroites aussi bien morphologiques que biologiques qui existent entre le gonocoque et le méningocoque de traiter l'arthrite blennorragique par du sérum anti-meningococcique. Les résultats furent très satisfaisants — deux cas d'arthrite gonococcique particulièrement sérieux, guéris grâce à ce traitement, furent publiés à cette époque dans le Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux (15 octobre 1909).

A leur suite, de nombreux praticiens employaient une thérapeutique semblable. Ramond, Chiray, Boissard,

Moscou, Strominger, Guichard, Barbé, Noguès, Carles, Cruchet, l'utilisèrent avec succès.

Barbe insista sur l'action du sérum sur la douleur qui, dit-il, disparaît au bout de 24 heures. Il note la disparition de l'épanchement accompli en 4, 6 jours, sur la disparition de la fièvre et des phénomènes inflammatoires. (Journal de Médecine et de Chirurgie pratiques, art 24094, p. 508). Ramond et Chiray indiquent des résultats identiques. Malleterre et Schmutz étendent l'emploi du sérum anti-meningococcique au traitement de l'épididymite et de l'orchite blennorragique et font part des résultats heureux obtenus (Malterre (sérum et vaccins dans le traitement actuel du rhumatisme et de l'orchite blennorragique) Paris, 1913). — (Schmutz : Traitement des épидидymites aiguës, blennorragiques, par le sérum anti-meningococcique) Paris, 1913).

Stationnaire pendant quelques années et cédant le pas à la vaccinothérapie, l'étude du sérum antigonococcique fut reprise, ces dernières années, par M. Maurice Nicolle de l'Institut Pasteur.

Monsieur Maurice Nicolle constata que sous l'influence de l'infection gonococcique, l'organisme humain s'immunise et qu'il s'y forme des substances spécifiques, de véritables sensibilisatrices chez les sujets atteints de blennorragie traînante. Ces substances seraient peu développées et le sérum amènerait chez eux, des anticorps produits artificiellement.

La rapidité de cette immunisation fait la valeur de la sérothérapie, et rend cette méthode thérapeutique plus efficace que la vaccinothérapie.

La vaccinothérapie, en effet, est une méthode lente, son but consiste à procurer à des individus sains une immunité acquise artificiellement par l'inoculation de virus atténuées; virus non pathogènes mais capables de déterminer des réactions de défense de la part de l'organisme. La vaccinothérapie ne fait qu'aider l'organisme dans l'élaboration de ses anticorps spécifiques et cela au prix de sommersions répétées, d'appels réitérés. L'immunité devient ici une création essentiellement active, dans laquelle l'organisme reste l'agent prépondérant.

Toute passive est au contraire l'immunité qui est la base de la sérothérapie. On ne demande pas à l'organisme de prendre part au développement de ces propriétés défensives; on les lui apporte, il n'a qu'à les recevoir, sans fournir aucun effort. Aussi sa force de résistance se trouve-t-elle accrue de façon immédiate. L'immunité n'est plus pour lui le fait d'un entraînement — elle devient la conséquence d'un renfort de ses défenseurs

Or cette rapidité dans l'immunisation offre dans les complications de la blennorrhagie, un intérêt capital. Il est indispensable, ici, d'agir vite. Quinze jours sont suffisants parfois, pour qu'une arthrite ait causé des dommages irrémédiables, pour qu'une orchite ait compromis définitivement la valeur fonctionnelle de l'organe.

CHAPITRE PREMIER

SÉRUM ANTIGONOCOCCIQUE

M. Maurice Nicolle, dans la préparation de son sérum antigonococcique, entreprise avec la collaboration de MM. Travey, Debains et Nicolas, s'est préoccupé avant toute chose de substituer des « antigènes morts » aux germes vivants. Le titrage exact de cet antigène joint à sa stabilité permet une méthode sûre, sans risque de compliquer l'immunisation (1).

L'antigène employé est formé par les germes tués à l'alcool-éther.

« Les bactéries cultivées sur milieu solide sont émulsionnées en eau physiologique afin de les collecter. On centrifuge, puis on délaie les culots avec un excès d'alcool (environ 50 c³ d'alcool pour 5 grammes de microbes) on ajoute partie égale d'éther et on laisse reposer 24 heures. On décante ensuite le liquide surnageant, et le sédiment est mis à dessécher vers 37° (Appareil de Jouan).

Les germes secs sont broyés en les agitant mécaniquement avec des billes de bronze et des tubes de cuivre nickelé. Pour l'immunisation on pèse un poids donné

(1) Annales de l'Institut Pasteur, t. XXXIV. — N° 5.

de poudre, on émulsionne en eau physiologique et on plonge dans l'eau bouillante pendant 5 minutes afin d'assurer une stérilisation suffisante.

La méthode d'immunisation employée est celle des injections intraveineuses pendant 10 jours à la dose initiale de deux milligrammes avec augmentation de deux milligrammes par jour. L'animal est saigné onze jours après la dernière injection.

CHAPITRE II

SÉROTHÉRAPIE DU RHUMATISME BLENNORRAGIQUE

La voie hypodermique, la plus simple, la plus facile, fut la première utilisée pour l'introduction du sérum antigonococcique dans l'organisme. L'insuccès de cette méthode fut complet; les résultats en furent nuls.

La sérothérapie par voie intramusculaire ne donne d'autre part aucun résultat. M. Ravaut n'obtint aucune amélioration chez des malades qui reçurent jusqu'à 80 cc. de sérum antigonococcique.

Le gonocoque n'agirait pas par des toxines diffusibles. Les lésions seraient dues au germe lui-même, produites par l'action sur les tissus de ses endotoxines. Ces connaissances pathogéniques nouvelles des arthrites blennorragiques incitèrent MM. Debré et Paraf (1) à injecter à l'endroit même où pullulent les microbes, le sérum antigonococcique. La sérothérapie articulaire, basée sur des expériences solidement établies, fournit à ces deux auteurs de remarquables succès (1).

« Dans les quinze cas de mono-arthrite du genou que

(1) Thèse de Paraf. — Paris, 1920 (Arnette, éditeur).

nous avons traités (Paraf. La sérothérapie antigonococcique, Thèse 1920) les résultats de la thérapeutique furent nets et rapides. Au bout de 2 ou 3 injections, l'épanchement articulaire ne s'est pas reproduit. Le gonflement a disparu et les malades mobilisèrent spontanément leur genou; la température qui s'était maintenue souvent entre 38 et 39° pendant la durée du traitement sérique, tomba aux environs de 37°, et la guérison totale survint toujours au bout de 8 jours de traitement ».

Toutefois, malgré les résultats obtenus, la sérothérapie articulaire présente, au point de vue pratique, de grosses difficultés. Nécessitant une technique spéciale pour chaque articulation, elle exige des ponctions répétées. Seules les grandes articulations peuvent être atteintes et ainsi que le reconnaît Paraf lui-même : « Le traitement est déjà moins aisé au niveau des articulations du poignet, du coude et du cou-de-pied... Il est même tout à fait impossible de pratiquer ponctions et injections au niveau des articulations des doigts, des orteils, du tarse et du carpe. Le champ de la sérothérapie gonococcique est donc limité ».

Une autre objection peut être faite à la sérothérapie articulaire. C'est son action essentiellement locale. Or, le rhumatisme gonococcique n'est qu'une manifestation articulaire d'une affection générale.

Cliniquement, l'infection générale blennorragique « la blennorragie, maladie générale » (Souplet), est un fait démontré et acquis depuis de longues années. De nos jours, la bactériologie a permis de préciser la pathogénie

des accidents blennorragiques en prouvant leur subordination à une infection sanguine par le gonocoque.

Parti du foyer primitif, le diplocoque de Neiser peut diffuser à distance, pénétrer dans le torrent sanguin, s'y cantonner (septicémie pure) ou aller coloniser çà et là (septicémie avec foyers métastatiques). Dès 1884 Pétrone déterminait la présence du gonocoque dans le liquide d'une arthrite du genou. Quelques années plus tard, Bordini, par des observations confirmées par des cultures, dont l'une même s'appuyait sur l'inoculation à l'homme de cultures obtenues établissait la réalité de ces foyers métastatiques.

Depuis cette époque des constatations multiples ont permis de préciser les diverses étapes de cette migration. Le gonocoque fut retrouvé dans les veines du corps caverneux du dos de la verge, des plexus périprostatiques, des muqueuses uréthrale et vésicale. On retrouva son empreinte sur les gaines synoviales, sur les tendons, sur les os, sur les viscères, sur la moëlle même et n'est-ce pas une de ces formes myélopathiques que nous avons rencontrée chez une de nos malades (Observation III) ? Enfin, dans des cas assez nombreux, la présence du gonocoque fut décelée dans les lymphatiques ainsi que dans le sang des malades atteints de septicémie gonococcique.

En 1906, Faure-Beaulieu cite 34 cas; Dieulafoy, en 1909, 37.

Plusieurs auteurs, entre autres Souplet, Guyot, Christmas-Wasserman insistèrent sur les phénomènes toxiques de la gonococcémie ; d'autres, comme Garret attribuèrent

à l'association du gonocoque avec d'autres diplocoques voire même avec le coli bacille, le pyocyanique, le bacille de Koch, la cause principale des métastases, et de la diffusion du gonocoque entraîné par d'autres microbes.

L'importance de cette infection mixte semble avoir aujourd'hui perdu beaucoup de sa valeur. Le gonocoque tiendrait le premier rang dans la pathogénie des foyers métastatiques — comme le disait Balzer en 1900 (Congrès de médecine) — la plupart des métastases de la blennorragie sont conséquence de la gonococcémie.

La présence dans le sang du diplocoque de Neiser est d'ailleurs assez facilement décelable à condition que la recherche soit faite le plus précocement possible.

15-20 cmc de sang prélevés dans la veine du pli du coude seront semés sur gélose ascite avec 1/3 de sang, ou dans 300 à 500 grammes de bouillon additionné de 1/3 d'ascite. (Widal.)

Cette conception de l'infection gonococcique entraîne l'insuffisance de la sérothérapie locale. Elle appelle une thérapeutique générale qui seule peut lutter efficacement contre les multiples foyers de l'infection, qui seule peut relever l'organisme défaillant, trop faible en face du gonocoque. M. M. Nicolle recommande d'ailleurs dans son ouvrage « Les Antigènes et les Anticorps », p. 74, la thérapeutique générale administrée par voie sanguine et cela toutes les fois qu'il existe de la bactériémie avec ou sans localisations visibles. Ce sont ces motifs qui ont conduit M. Ravaut à instaurer la sérothérapie intraveineuse.

CHAPITRE III

SÉROTHÉRAPIE ANTIGONOCOCCIQUE INTRA VEINEUSE

Les observations suivantes, recueillies dans le service de M. Ravaut à l'hôpital Broca, témoignent de l'action heureuse obtenue grâce à cette technique nouvelle.

CAS RÉCENTS

Obs. I. — Madame L..., 36 ans, Fracastor.

Entre à l'hôpital Broca le 25 octobre 1920, pour douleurs rhumatoïdes des articulations de l'épaule, des poignets et des doigts des mains. Ces douleurs datent de 1 mois environ et ont suivi de peu l'apparition de pertes jaunes, verdâtres, tachant fortement le linge, ainsi que des douleurs à la miction avec phénomènes de cystite.

A son entrée à l'hôpital les articulations indiquées plus haut sont le siège de douleurs vives empêchant la malade de dormir; ces articulations sont enflées, les téguments sont œdématiés, sans rougeur notable. La température est de 37°8. Rien au cœur, pas d'albumine dans les urines.

Une analyse bactériologique révèle la présence de nombreux gonocoques dans les pertes. Le diagnostic de rhumatisme blennorragique posé, on institue un traitement sérothérapique.

Le 29 octobre 1920.

Injection de 10 cm³ de sérum antigonococcique dilué dans 200 c³ d'eau physiologique. Durée de l'injection : 1/4 d'heure. Aucune réaction.

Amélioration peu évidente.

Le 1^{er} novembre. — Injection de 20 c³ de sérum antigonococcique dans 250 c³ d'eau physiologique. Durée de l'injection : 20 minutes. Aucune réaction.

Le lendemain matin les articulations sont moins douloureuses. La malade a dormi toute la nuit. Le gonflement des articulations n'a pas regressé.

Le 3 novembre. — Apparition sur tout le corps d'éléments urticairiens. On renouvelle l'injection : 30 cm³ de sérum antigonococcique dans 300 d'eau physiologique. Durée de l'injection 3/4 d'heure.

Pas de réaction.

Le 4 novembre. — L'urticaire persiste. Les phénomènes douloureux sont très atténués. La mobilisation des articulations atteintes est possible.

Le 5 novembre. — L'urticaire subsistant on injecte 15 cm³ de la solution d'hyposulfite de soude à 20 % par la voie veineuse. La température est de 37°4.

Le 8 novembre. — L'urticaire a totalement disparu. Les articulations sont toujours gonflées mais l'amélioration de l'élément douleur persiste.

Le 9 novembre. — Injection de 40 cm³ de sérum antigonococcique dans 400 cm³ d'eau physiologique. L'injection est poussée lentement. Au bout d'une demi-heure, apparition de phénomènes dyspnéiques, teinte cyanotique du cou et de la face. Urticaire et prurit généralisé. La malade éprouve de la céphalée. Ces phénomènes ont disparu une heure après l'injection.

Le 10 novembre. — Injection de 30 cm³ de sérum antigonococcique dans 300 cm³ d'eau physiologique. L'injection est poussée lentement, et interrompue après une demi-heure, devant les phénomènes de dyspnée et d'oppression

apparus brusquement. A ce moment la malade accuse une céphalée notable. Le pouls est petit et très rapide. L'urticulaire est généralisé. La température est montée brusquement à 40°.

Ces symptômes disparaissent rapidement trois heures après l'injection, la malade qui transpire abondamment, se trouve bien. La température est retombée à 37°5.

Le 12 novembre. — Injection de 30 cm³ de sérum antigonococcique dans 300 cm³ d'eau physiologique additionnée de 300 cm³ de la solution d'hyposulfite à 20 %.

Injection commencée à 10 h. 7.

A 10 h. 28 : apparition de plaques d'urticaire sur tout le corps.

A 10 h. 50, frisson violent. Face cyanosée, pouls à 94. 150 cm³ de la solution ont été poussés.

A 11 h. 20, le frisson a cessé. Le pouls est à 98. La température à 38°5.

Le 13 novembre. — La malade est courbaturée, accuse des douleurs lombaires. L'urticaire a disparu. Les articulations sont mobilisables facilement. Les douleurs ont presque disparues. Le gonflement a beaucoup regressé.

Le 24 novembre. — Injection de 40 cm³ de sérum antigonococcique, même tableau clinique que précédemment.

Le 26 novembre. — La douleur des articulations a totalement disparue. La mobilisation normale est possible. Le gonflement des articulations de l'épaule et des doigts n'existe plus. Il persiste au niveau du poignet droit, un léger œdème des téguments. La malade se sent fatiguée.

Le 28 novembre. — La malade quitte l'hôpital, guérie.

OBS. II. — Mlle L., 18 ans, salle Fracastor.

Entre à l'hôpital Broca, le 21 décembre 1920, pour douleurs du genou gauche apparues depuis huit jours environ. Ces douleurs sont accompagnées de gonflement, rougeur, impotence fonctionnelle. Les téguments chauds et luisants sont œdématisés. La température est de 37°4.

La malade présente une blennorrhagie vulvo-vaginale intense datant de un mois environ.

Le 24 décembre. — Apparition au niveau de la main droite d'un gonflement considérable. Douleur localisée à l'articulation du poignet et de l'articulation métacarpo-phalangienne du médius.

La température oscille entre 38°5 et 39°.

On donne à la malade pendant quelques jours du salicylate de soude, 6, 8, 10 grammes par jour, sans résultat appréciable.

Le 2 janvier. — Injection intraveineuse de 30 cm³ de sérum antigonococcique dans 200 cm³ d'eau physiologique.

Trois heures après l'injection la température tombe à 37°4 après avoir atteint 40° une demi-heure après l'injection.

Le lendemain, les phénomènes douloureux se sont améliorés. La mobilisation des jointures atteintes reste très douloureuse.

Les 7, 10, 14 janvier. — Nouvelles injections de 25 cm³ de sérum dans 300 cm³ d'eau physiologique.

Le 16 janvier. — Amélioration manifeste du côté des articulations. La mobilisation du genou est beaucoup moins douloureuse. Le gonflement a presque disparu.

Le 20 janvier. — Nouvelle injection, arrêtée après 20 minutes devant l'aspect cyanosé, la tendance à la syncope, la faiblesse du pouls. La température atteint 40°2 pour retomber à 37°6 deux heures après l'injection.

Le 25 janvier. — Nouvelle injection, sans aucune réaction. Le 28 janvier la douleur du genou a complètement disparu. Sa mobilisation est parfaite, L'œdème subsiste au poignet qui reste douloureux à la palpation profonde. L'articulation métacarpo-phalangienne du médius a retrouvé son jeu normal. La température est retombée à la normale. Quelques jours après, la malade quitte l'hôpital,

en parfait état si ce n'est cependant un léger œdème du poignet, qui reste douloureux.

Obs. III. — Mlle D..., 18 ans, salle Astruc.

Entre à l'hôpital le 1^{er} décembre 1920 pour douleur de la hanche droite, accompagnée d'un engourdissement de la cuisse et d'une impotence fonctionnelle totale. La douleur, qui depuis quelques jours prive la malade de sommeil, siège principalement au niveau du grand trochanter et a upli de l'aine, par de rougeur, pas d'œdème, température oscillante entre 37°2 et 37°8.

Présente depuis trois semaines environ une blennorragie uréthro vaginale, avec écoulements abondants, douleur à la miction.

Un examen du liquide vaginal est pratiqué le jour même; nombreux diplocoques en grains de café intracellulaires, polynucléaires très altérés.

Le 2 décembre. — Apparition d'une douleur légère au coude et au poignet droit.

Le 3 décembre. — Injection intraveineuse de 40 cm³ de sérum antigonococcique dans 400 cm³ d'eau physiologique.

L'injection est poussée en 3/4 d'heure. A la fin de l'injection, apparition d'un violent frisson, avec tremblement des membres. La température monte à 41°2, pour retomber à 37°6, 5 heures après.

Le 4 et le 5 décembre, la température oscille entre 38 et 39. Aucune amélioration du côté de la hanche. Les douleurs du coude et du poignet ont complètement disparu.

Le 6 décembre. — Nouvelle injection de 30 cm³, poussée sans incident.

Le 8 décembre. — Malgré une baisse légère de la température, la malade se plaint d'une recrudescence de ses douleurs qui, la nuit précédente l'ont empêchée de dormir. A 11 h. 40, on lui fait une injection de 40 cm³ de sérum dans 400 d'eau physiologique. L'injection terminée,

apparition d'un grand frisson, suivi de tremblements généralisés, et d'une abondante transpiration.

A 1 h. 20	la température est de	40°3
A 2 h. 20	—	39°1
A 3 h. 20	—	38°8
A 4 h. 20	—	38°1
A 6 h. 20	—	37°4
A 8 h. 20	—	37°3

Le 9 décembre. — Amélioration notable. La douleur de la hanche est moindre. La mobilisation reste très douloureuse.

Le 14 décembre. — L'état de la malade s'est brusquement aggravé. La température est de 39°5. La hanche est très douloureuse. Le genou droit est rouge, chaud, marbré de taches bleuâtres.

Le 17 décembre. — Aucune amélioration des symptômes.

Les douleurs du genou sont plus fortes. Il existe un épanchement intra-articulaire notable. La malade accuse de la rachialgie, des douleurs en ceinture, un engourdissement de tout le membre inférieur droit. Légère escharre sacrée. Les réflexes tendineux sont normaux. La malade présente une incontinence des urines et des matières fécales.

Le 22 décembre. — A 14 h. 30. Injection préparante intra-veineuse de 1 cmc de sérum antigonococcique dans 5 c³ d'eau physiologique.

A 15 h., on commence une injection de 60 cmc de sérum dans 200 cmc d'eau physiologique.

Après quelques minutes, sensation de chaleur à la peau, cyanose des lèvres, éléments urticairiens sur tout le corps, oppression, dyspnée, constriction laryngée. On continue l'injection lentement. L'urticaire s'atténue. Après dix minutes : grande agitation, délire, émission d'urines et de matières fécales. Les pouls radiaux deviennent imperceptibles. On arrête l'injection.

La température à 15 h. 10 est de 39°3

—	16 h.	—	40°9
—	17 h.	—	40°1
—	18 h.	—	39°4
—	19 h.	—	39°1
—	20 h.	—	39°
—	21 h.	—	38°2

Le lendemain amélioration des symptômes généraux. L'incontinence des matières et de l'urine subsiste, escharres sacrée et du talon, pas de paralysie. Réflexes normaux. La hanche est beaucoup moins douloureuse, le genou est moins enflé.

Le 31 décembre, 2 janvier, 10 janvier, nouvelles injections de 30 cmc de sérum, précédées d'injections préparantes faites une demi-heure auparavant. Pas de réaction notable.

Le 14 janvier. Les douleurs spontanées du genou et de la hanche ont disparu. La mobilisation de ces articulations reste difficile.

Le 16. La malade présente des phénomènes de périphlébite au niveau de sa saphène. Immobilisation dans une gouttière ouatée.

Le 22. Nouvelle injection de 30 cmc de sérum sans accident.

Le 30 janvier. Les douleurs de la hanche ont disparu. Le genou a retrouvé son aspect normal. La phlébite a disparu. Il subsiste une raideur de la hanche et du genou, nécessitant des exercices gradués. L'état de la malade est excellent. La température est redescendue à la normale.

CAS ANCIENS

Les observations que nous venons de résumer concernent des cas de rhumatisme blennorragique récents. Les résultats obtenus par la sérothérapie intraveineuse nous y sont apparus nets et probants.

L'action analgésiante du sérum reste le fait le plus sensible. Apparu quelques heures après la première injection il est d'un intérêt thérapeutique capital. La sédation de la douleur permet en effet une mobilisation immédiate de l'articulation malade et prévient l'ankylose.

La résorption des épanchements intra-articulaires s'obtient moins facilement. Elle ne fut obtenue chez nos malade qu'après plusieurs injections.

Les résultats obtenus dans les cas anciens nous ont paru aussi favorables.

L'observation suivante qui nous a été communiquée par Monsieur Ravaut, témoigne de l'heureuse influence de la sérothérapie intra-veineuse dans un cas de rhumatisme blennorragique ancien de quatre mois :

OBS. II. — R... Louis, trompette au 15^e rég. de chasseurs à cheval.

Entre le 12 mai 1919 à l'hôpital de Sceaux avec le diagnostic de crise rhumatismale aiguë.

Le malade qui n'a jamais eu de blennorragie a éprouvé à la sortie d'un bal une douleur vive dans le cinquième orteil du pied droit. Cette douleur augmentant affecte le surlendemain le coup de pied droit et motive son entrée à l'hôpital.

Six ou sept jours après le début du rhumatisme les deux genoux, les poignets, les petites articulations des doigts se prennent à leur tour. La température oscille entre 38° et 39. Le malade est traité par le salicylate de soude et après une vingtaine de jours, les artropathies disparaissent.

Vers le 9 juin, au cours d'une permission de sortie, le malade s'expose à un contact sexuel suspect et contracte une blennorragie. Quelques jours après il se fait une

reprise des accidents rhumatismaux. Soumis à la vaccination antigonococcique il reçoit pendant 10 jours une dose quotidienne de « Dmégon », en injections intra-musculaires dans la fesse.

Les mois de juillet et d'août se passent sans amener une amélioration.

Le 19 septembre, le malade entre à l'hôpital Broca.

A cette époque, l'état général est mauvais. Faciès pâle. Température 37°6.

Hydarthrose des deux genoux, qui sont le siège d'une grosse tuméfaction. Empâtement douloureux des deux poignets, douleur au niveau de l'articulation phalango-phalangienne du médius droit qui est enflé en fuseau. Les petites articulations des deux pieds sont également très sensibles et douloureuses. L'atrophie musculaire des muscles de la cuisse est considérable.

Le traitement salicylé n'ayant donné aucun résultat pendant les premiers jours de l'hospitalisation du malade; et cela, malgré des doses quotidiennes de 10 à 12 grammes de salicylate de soude, on décide d'instituer un traitement sérothérapique.

Le 8 octobre. — Injection intraveineuse de 10 cmc de sérum dans 150 cmc d'eau physiologique. L'injection est poussée en 25 minutes.

Au cours de l'injection le malade a la sensation que sa tête augmente de volume, la face est rouge; quelques accès de toux.

Une demi-heure après l'injection apparaît une bouffissure de la face, un œdème des paupières. Douleur au niveau des articulations malades.

La température oscille entre 37°5 et 39°4.

Le lendemain le malade se sent soulagé. Il a passé une bonne nuit. Les jointures sont moins douloureuses. Leur mobilisation est même possible.

Le 10 octobre. — A 10 h., injection préparante de 1 cmc de sérum.

A 12 heures, nouvelle injection de 1 cmc de sérum, dilué dans 10 cmc d'eau physiologique.

A 14 heures, injection de 20 cmc de sérum dans 150 cmc d'eau physiologique. Durée de l'injection 65 minutes. Pas de réaction notable.

Le 15 octobre. — Le volume des genoux a beaucoup diminué. Les épanchements articulaires sont presque entièrement résorbés. La douleur a disparu.

Le 16 octobre. — La température monte à 39°2. Phénomènes de périphlébite intéressant la saphène interne, cérapidement à l'immobilisation.

Les jours suivants la température redescend progressivement.

Le 28 octobre. — Les genoux ont repris leur aspect normal. La douleur a complètement disparu. Il subsiste une atrophie considérable des muscles de la cuisse. Les petites articulations des mains et des pieds ont retrouvé leur jeu normal. Il persiste cependant une limitation légère des mouvements du médius droit dont les articulations ont un aspect nouveaux.

CHAPITRE IV

ACCIDENTS OBSERVÉS. — LEUR PROPHYLAXIE

Les accidents observés au cours de la sérothérapie intraveineuse par le sérum antigonococcique ne sont nullement spécifiques. Provoqués par le bouleversement brusque des humeurs de l'organisme, elles appartiennent aussi bien à la sérothérapie antimeningococcique, antishiga, antimelitensis, antistreptococcique et autres.

Monsieur M. Nicolle les a observés au cours de l'immunisation de ses sujets. Avec lui nous pouvons les diviser en :

Phénomènes toxiques et en phénomènes d'hypersensibilité.

Phénomènes toxiques :

Les accidents toxiques sont d'abord *la fièvre* :

Elle survient une demi-heure environ après l'injection atteignant son maximum au bout de deux heures, le thermomètre marquant 40°, 40°9 comme nous l'avons relaté dans l'observation III. Cette fièvre cesse après 6 heures environ.

Frisson. — Le frisson est fréquent. Il apparaît parfois pendant l'injection même, souvent accompagné de tremblements généralisés, il demeure très passager (un quart d'heure environ).

Accélération de la respiration et du pouls : Apparaît de façon précoce, au début même de l'injection. La dyspnée peut être intense, elle s'accompagne parfois d'une toux convulsive, sans expectoration.

Le pouls s'accélère pendant l'injection. Plusieurs fois il est devenu filiforme et imperceptible et nous a conduit à interrompre l'injection.

Congestion de la face, céphalées, œdème de la face et des membres. — Suivant de peu le frisson. Plusieurs fois le malade eut la sensation que sa tête allait éclater.

Urticaire, prurit généralisé. — Fréquent dès la fin de l'injection.

Prophylaxie des accidents toxiques.

La prophylaxie des accidents toxiques consistera avant tout dans un examen clinique complet du malade que l'on se dispose à traiter.

On s'assurera que celui-ci n'a pas reçu antérieurement de sérum, on pratiquera un examen des urines. La tension artérielle sera prise. On refusera le traitement aux sujets vieux et débilités.

L'urticaire sera traité par une injection intraveineuse d'hyposulfite de soude, 20 cmc de la solution à 20 %.

Phénomènes d'hypersensibilité.

Les accidents d'hypersensibilité dont nous avons été témoin se sont produits dès le début de l'injection.

Ils se sont manifestés par de l'inquiétude, de l'agitation, du délire, des mouvements convulsifs. La dyspnée était intense, l'oppression extrême, le pouls filiforme, la malade présentait un relâchement de ses sphincters.

Ces phénomènes persistèrent pendant près de 24 heures, après quoi tout rentra dans l'ordre.

Prephylaxie des phénomènes d'hypersensibilité.

Les accidents d'hypersensibilité seront prévenus grâce aux précautions suivantes :

1° Le sérum ne sera jamais injecté pur, mais dilué dans une quantité d'eau physiologique égale à dix fois son volume.

2° L'injection sera poussée lentement au goutte à goutte pendant les 15 premières minutes;

3° Une injection préparante de 1 cm. de sérum dans 10 fois son volume d'eau physiologique, atténuera beaucoup la réaction anaphylactique.

CHAPITRE V

ACTION SPÉCIFIQUE DU SÉRUM ANTIGONOCOCCIQUE

L'analogie des accidents provoqués par l'emploi des divers sérums introduits dans l'organisme par la voie intra veineuse nous amène à poser la question de l'analogie des résultats thérapeutiques pouvant être obtenus avec ces mêmes sérums.

L'introduction dans l'organisme d'albumines hétérogènes n'expliquerait-elle pas les résultats obtenus? L'emploi de sérums indifférents n'amènerait-il pas des résultats identiques?

En un mot le sérum antigonococcique préparé par Monsieur Nicolle exerce-t-il sur les complications de la blennorrhagie une action essentiellement spécifique?

Il est hors de doute, en effet, que dans un organisme atteint d'une affection aiguë, l'injection d'albumine hétérogène amène rapidement une augmentation des anticorps du sang. Le professeur Widal a insisté d'autre part sur la fonction leucogène de cette médication protéique agissant à la façon de ces maladies intercurrentes qui parfois exercent une action véritablement curative sur la marche de certaines dermatoses ou infections chroniques.

Pour Widal et ses collaborateurs, ces substances agiraient en « troublant l'équilibre colloïdal du plasma sanguin et en provoquant une réaction plus ou moins violente des appareils régulateurs de cet équilibre, qui entraînerait au cours des maladies aiguës une sorte de « crise anticipée ».

Ces protéines, et quelle que soit leur nature, ne sont pas cependant directement bactéricides. Leur action thérapeutique n'intervient que très secondairement dans le traitement d'un accident blennorragique.

Pour s'en convaincre, il suffit de substituer un sérum quelconque au sérum antigonococcique dans le traitement sérothérapique antigonococcique.

Cette expérience tentée par Monsieur Ravaut, dans un cas d'arthrite gonococcique semble établir suffisamment la spécificité du sérum antigonococcique de M. Nicolle.

OBS. V. — Mlle M... Jeanne, 20 ans, salle van Swieten.

Au cours d'une blennorragie intense, avec pertes abondantes et douleurs à la miction, est prise brusquement de douleurs vives dans les deux poignets. La douleur du poignet droit disparaît spontanément après deux jours. La douleur du poignet gauche s'exaspère au contraire.

La malade entre à l'hôpital le 24 février 1920. Quatre jours après le début de cette arthropathie.

Au moment de son entrée le poignet gauche est globuleux, rouge, chaud. La mobilisation est extrêmement douloureuse. Les gaines des extenseurs sont empâtées, très sensibles.

La température oscille entre 38° et 38°5. Pas d'albumine dans les urines. Rien au cœur.

Un examen bactériologique montre la présence de nom-

breux gonocoques intracellulaires dans le pus recueilli sur le col de l'utérus.

Pendant les premiers jours de son hospitalisation le seul traitement appliqué à la malade se résout en frictions légères du poignet avec application de Baume tranquille.

Le 28 janvier. — Injection intraveineuse vaccinnante de 1 cmc de sérum antidiphthérique dans 10 cmc d'eau physiologique. Durée de l'injection : 5 minutes.

Cinq heures après, injection intra-veineuse de 10 cmq de sérum antidiphthérique dans 150 cmc d'eau physiologique, poussée en 30 minutes.

La température monte à 39°6, une heure après, pour redescendre à 38° après cinq heures.

Le lendemain matin : aucune amélioration.

Le 1^{er} mars. — Injection intraveineuse de 20 cmc de sérum antidiphthérique dans 150 cmc d'eau physiologique, poussée en 45 minutes.

Frisson intense sitôt injection terminée. T. 40°2.

La malade éprouve un léger soulagement de l'articulation atteinte.

Les jours suivants la température oscille entre 37°4 et 39°. L'amélioration des phénomènes douloureux n'a pas subsisté. On décide de traiter la malade par le sérum antigonococcique en intraveineuse.

Le 6 mars : Après une injection préparante de 1 cmc de sérum dans 10 cmc d'eau physiologique on injecte cinq heures après 20 cmc de sérum antigonococcique dans 150 cmc d'eau physiologique.

Après l'injection : frisson léger, température, 39°9.

Le soir, grande amélioration de la douleur. La malade mobilise elle-même son poignet. Le gonflement n'a pas rétrocedé.

8 mars. — L'amélioration persiste. Le poignet a légèrement diminué de volume.

9 mars. — Apparition d'un urticaire généralisé à tout le

corps, surtout net aux deux avant-bras. La température remonte à 39°6. On pratique une injection intra-veineuse d'hyposulfite de soude (20 cmc de la solution à 20 %).

11 mars. — L'urticaire a disparu. L'articulation n'est plus douloureuse, elle a retrouvé son jeu normal. L'œdème a complètement disparu, de même les réactions synoviales des gaines des extenseurs.

14 mars. — Mlle M... quitte l'hôpital, complètement guérie.

CHAPITRE V

RÉSULTATS

L'amélioration des phénomènes cliniques observée chez nos malades soumis à la sérothérapie antigonococcique pratiquée en injections intraveineuses, atteste des bons effets obtenus grâce à ce traitement relativement simple, facile à manier, et méritant d'être vulgarisé aussi bien dans la clientèle civile que dans les services hospitaliers.

L'hyperthermie succédant à l'injection intraveineuse de sérum antigonococcique ne reste que passagère. Il est de règle de voir la température souvent élevée dans les arthropathies d'origine blennorragique, tomber brusquement quelques temps après la première injection pour se maintenir aux environs de la normale.

L'état général si précaire dans le cas du malade qui fait l'objet de notre observation IV, se relève rapidement. Les douleurs spontanées disparaissent presque complètement quelque temps après la première injection pour se devient possible, le malade retrouve l'appétit. Les douleurs provoquées mêmes s'atténuent rapidement pour disparaître après 2, 3 injections.

Les phénomènes fluxionnaires ne cèdent pas aussi ra-

pidement œdémateux. L'œdème, l'empâtement des téguments subsistent alors que les phénomènes douloureux ont totalement disparu, mais ils s'apaisent et rétrocedent rapidement après quelques injections.

Les accidents myélopathiques présentés par une de nos malades (Obs. III) furent très favorablement influencés par cette méthode de traitement. La dépression psychique, les troubles nerveux, les relâchements des sphincters, les escharres sacrées et du talon disparurent rapidement. De même en fut-il des phénomènes de périphlébite observés chez cette malade.

Il ne semble pas cependant que l'emploi du sérum antigonococcique ait exercé une action quelconque sur les phénomènes génitaux présentés par nos malades. L'efficacité du sérum s'est montrée à peu près nulle dans les manifestations blennorragiques uréthro-vaginales, tant aiguës que chroniques.

Combien salulaire, au contraire l'emploi du sérum antigonococcique nous est-il apparu dans le traitement des arthrites gonococciques.

L'action analgésique du sérum permettant une mobilisation précoce des articulations permet également d'éviter les graves séquelles qui constituent l'atrophie et l'ankylose; ce faisant elle abrège au minimum la durée de la maladie et le séjour des malades à l'hôpital. A peine s'il persiste parfois (Obs. II) une gêne fonctionnelle légère. Mais grâce au sérum, on évitera toujours les dangers d'une arthrotomie précoce. L'ankylose en bonne position cessera d'être la pensée dominante du médecin, l'aboutissement presque fatal de l'arthrite blennorragique.

D'autre part, les observations IV et V témoignent abondamment de l'action véritablement spécifique du sérum antigonococcique préparé par M. M. Nicolle.

Chez notre malade IV tous les moyens thérapeutiques usités d'ordinaires dans le cas de rhumatisme gonococcique ou autre, avaient été employés. Le salicylate de soude, l'aspirine, l'air chaud, la vaccinothérapie intra-musculaire (Dmégon) n'avaient amené aucun résultat. Il a suffi de 2 injections intraveineuses de sérum antigonococcique pour obtenir une amélioration progressive des symptômes et la guérison du malade.

Que conclure d'autre part de l'expérience tentée par Monsieur Ravaut et relatée dans notre observation V, si ce n'est à l'action véritablement spécifique du sérum ?

Une dernière question se pose. C'est celle de la supériorité de l'injection intraveineuse sur l'injection locale, intra-articulaire, employée avec succès par MM. Debré et Paraf dans de nombreux cas d'arthrites blennorragiques.

Cette supériorité se manifeste à différents point de vue.

1° L'arthrite blennorragique n'étant qu'une localisation de la gonococcémie, maladie générale, il est indispensable d'agir sur le sang lui-même où la présence du gonocoque est facilement décelée;

2° La sérothérapie intraveineuse est une méthode plus rapide et partant plus efficace.

3° La sérothérapie intraveineuse constitue une méthode d'un emploi plus facile ne nécessitant pas des ponctions et injections d'une technique différente pour chaque articulation;

4° La sérothérapie n'est pas limitée par le volume des articulations.

Combien délicate, impossible même, l'institution du traitement sérothérapique intra-articulaire chez nos malades I et II, chez qui les petites articulations des doigts étaient prises. Comment réaliser une sérothérapie locale dans le cas de myélite présenté par notre malade III?

Combien délicate cette injection intra-articulaire chez la même malade atteinte d'arthrite de la hanche.

Les mêmes reproches s'adressent à la technique des injections intra musculaires. Nous avons indiqué, d'autre part, les résultats négatifs obtenus par Monsieur Ravaut qui l'expérimenta dans son service.

Pour toutes ces raisons, la sérothérapie intra-veineuse comme la méthode de choix dans le traitement des arthropaties blennorragiques.

CONCLUSIONS

I. — Le sérum antigonococcique préparé par Monsieur M. Nicolle est doué de propriétés thérapeutiques spécifiques.

II. — Les arthrites blennorragiques étant une localisation de la septicémie gonococcique, sont justiciables d'une médication générale réalisée par la sérothérapie antigonococcique pratiquée en injections intraveineuses.

III. — La technique des injections intraveineuses constitue une méthode rapide, facile, non limitée par le volume des articulations. Elle est la méthode de choix dans le traitement des arthropaties blennorragiques.

IV. — Les effets thérapeutiques obtenus se manifestent avant tout dans les cas récents. Les cas anciens sont néanmoins nettement améliorés par la sérothérapie intraveineuse.

V. La sérothérapie antigonococcique employée en injections intraveineuses ne présente pas d'inconvénients fâcheux, à condition que l'on observe les précautions indiquées dans ce travail.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
APPEL.

Vu : *Le Doyen,*
H. ROGER.

Vu : *Le Président,*
CHAUFFARD.

